

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA**



**Utilidad del antígeno Ca 125 como factor de severidad
en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pélvica Inflamatoria**

Por

DRA. ANGELICA NALLELY VAZQUEZ HERNANDEZ

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

MARZO, 2017

“Utilidad del antígeno Ca 125 como factor de severidad en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pélvica Inflamatoria”

Aprobación de la tesis:

Dr. Luis Humberto Sordia Hernández
Coordinador de tesis y
Profesor adscrito del departamento
de Ginecología y Obstetricia

Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Coordinadora de investigación del Departamento
De Ginecología y Obstetricia

Dr.Med. Óscar Vidal Gutiérrez
Jefe del servicio de Ginecología

Dr. Med. Donato Saldívar Rodríguez
Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Me es imposible expresar todo mi agradecimiento en poco espacio, a las personas que me apoyaron en esta aventura llamada residencia, gracias a todas y cada una de las personas que me acompañaron en este camino, a las que siguen, y a las que ya no están, que siempre estuvieron listas para brindarme todo su apoyo, ahora me toca regresarles un poquito de todo lo que me han otorgado.

Con todo cariño mi tesis está dedicada a todos ustedes.

Al Dr. Luis Humberto Sordia Hernández por todo el apoyo brindado durante la realización de esta tesis, por depositar su confianza en mí, su apoyo, sus consejos, su paciencia, y permitirme formar parte de su equipo de trabajo

A mis padres, que sin duda alguna sin su ayuda, cariño y paciencia, no hubiera estado en donde estoy

A mi esposo por siempre estar ahí en todo momento para alentarme a seguir adelante a pesar de los malos ratos.

A mis compañeros de generación que poco a poco se convirtieron en familia y sin su compañía todo hubiera sido más difícil.

Los amo a todos!

Y lo más importante, gracias a dios por guiar mi camino y permitirme estar en la vida de cada una de estas personas, por brindarme las oportunidades que me han llevado a este punto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I Página

1. RESÚMEN 9

Capítulo II

2. ANTECEDENTES 10

Capítulo III

3. HIPÓTESIS 19

Capítulo IV

4. OBJETIVOS 20

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 21

Capítulo VI

6. RESULTADOS..... 26

Capítulo VII

| | |
|--------------------|----|
| 7. DISCUSIÓN | 34 |
|--------------------|----|

Capítulo VIII

| | |
|---------------------|----|
| 8. CONCLUSIÓN | 38 |
|---------------------|----|

Capítulo IX

| | |
|-----------------------|----|
| 10.BIBLIOGRAFÍA | 39 |
|-----------------------|----|

Capitulo X

| | |
|---------------------------------|----|
| 11. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO..... | 40 |
|---------------------------------|----|

INDICE DE TABLAS

| Tabla | Página |
|----------------------------------|--------|
| 1. Síntomas | 26 |
| 2. Categorías de EP..... | 27 |
| 3. Laboratorios | 27 |
| 4. Tabla cruzada @ 14 CA125..... | 29 |
| 7. Tabla cruzada @ 21 CA125..... | 30 |
| 8.Tabla cruzada @ 40 CA125..... | 31 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura | Página |
|--------------------|--------|
| 1. Curva ROC | 32 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC: Centro de Control de Enfermedades

ITS: Infección de Transmisión Sexual

EPI: Enfermedad Pélvica Inlamatoria

RM: Resonancia Magnética

CAPITULO I

Resumen

La enfermedad pélvica inflamatoria se refiere a una infección aguda del tracto genital superior en las mujeres, que abarcan uno o todos los elementos del mismo tales como el útero, oviductos y ovarios, esto es acompañado a menudo por la participación de los órganos pélvicos vecinos; al incluirse estas estructuras dan como resultado una endometritis, salpingitis, ooforitis, peritonitis, perihepatitis y abscesos tuboováricos.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la determinación sérica del antígeno CA 125 en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria como factor pronóstico de severidad.

Material y métodos: estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, en el cual se reclutaron pacientes femeninas con diagnóstico de enfermedad pélvica inflamatoria en la consulta de urgencias del Hospital Universitario. Se les hizo una historia clínica completa y exploración física, se les practicó biometría hemática completa, prueba de embarazo sérico, se solicitó ultrasonido pélvico y determinación sérica del antígeno CA 125 inicial y a la término del tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 79 mujeres de 33 años de edad promedio, que se asignaron en tres categorías: Leve con un antígeno CA125 de 19.25 U/ml, compleja con un antígeno de 59.12 U/ml y severa con 68.43U/ml. Se estableció mediante pruebas de bondad de distribución que el corte idóneo para poder clasificar de categoría de enfermedad es al nivel de 21 U/ml con sensibilidad y especificidad de 0.773 y 0.344 respectivamente.

Conclusión: En el caso de pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria severa, los niveles séricos del antígeno CA 125 se encuentran tres veces más elevados que en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria leve.

Palabras Clave: *Enfermedad inflamatoria pélvica, antígeno CA 125, clasificación*

CAPITULO II

Antecedentes

En el campo de la ginecología y obstetricia, las infecciones pélvicas forman parte de un gran grupo de patologías que generan cuadros clínicos variados, desde procesos no complicados hasta síntomas severos como los cuadros sépticos, los cuales pueden llegar a comprometer la vida de las pacientes y en el peor de los casos causarles la muerte. (1)

Dentro de las afecciones pélvicas existe la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), patología infecciosa polimicrobiana causada tanto por microorganismos de transmisión sexual como por otras bacterias que ascienden hacia las estructuras pélvicas desde la vagina y el cuello uterino. La EPI afecta principalmente a mujeres jóvenes sexualmente activas, que iniciaron su vida sexual a edad temprana y está relacionada también con la promiscuidad. (2) Esta enfermedad se transmite vía sexual, los agentes etiológicos más comúnmente encontrados son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*; además de la flora vaginal normal que también juega un papel importante.

Los factores de riesgo son: edad menor de 25 años, inicio de vida sexual temprana, no utilizar anticonceptivos de barrera, múltiples parejas sexuales, utilización de anticonceptivos orales, ectopia cervical, un episodio previo de EPI, relaciones sexuales durante la menstruación, duchas vaginales, vaginosis bacteriana, portadora de dispositivo intrauterino, abortos.(1)

En la exploración física de la paciente podemos encontrar: fiebre, dolor abdominal, disminución de peristalsis y datos de irritación peritoenal. En la exploración ginecológica se puede encontrar: leucorrea fétida, dolor agudo a la movilización cervical y palpación bimanual de útero y anexos. La presencia de una masa anexial palpable puede representar un absceso tuboovárico. (2)

Epidemiología

En México las Infecciones de transmisión sexual (ITS) ocupan uno de los primeros 5 lugares de demanda de consulta en el primer nivel de atención médica y se ubican entre las diez primeras causas de morbilidad general en el grupo de 15 a 44 años de edad, afectando el ejercicio de la sexualidad de mujeres y hombres.

La enfermedad pélvica inflamatoria es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la mujer en edad reproductiva. En Estados Unidos se diagnostican 857 000 casos de EPI anualmente, que corresponden a una tasa de incidencia anual de 17.2 por mil mujeres entre los 15 y 44 años de edad. La incidencia ha tenido un incremento desde 1960 y una correlación positiva con la incidencia de casos de gonorrea, embarazo ectópico e infertilidad. (4)

Estudios revelan que la EPI generó un estimado de 2.5 millones de visitas médicas, 250 000 admisiones hospitalarias y 150 000 intervenciones quirúrgicas. De 18 a 20 de cada mil mujeres entre 15 a 24 años de edad adquieren salpingitis cada año, siendo la salpingitis aguda la causa del 5 al 20% de hospitalizaciones

en los servicios de ginecología en EUA. Del 8 al 20% de las mujeres no tratadas con infección endocervical por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* desarrollaron salpingitis aguda, siendo responsable de aproximadamente del 20% de los casos de infertilidad. No se cuenta con información referente a la prevalencia e incidencia de la EPI en la población usuaria del Instituto Mexicano del Seguro Social o de México. Aún así, es posible afirmar que la EPI es un problema de salud pública con un costo considerable para la sociedad. (4)

La Organización Mundial de la Salud recomienda como estrategia fundamental para la prevención y control del VIH/SIDA el diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y prevención de las infecciones de transmisión sexual. Las ITS son causa de enfermedad aguda, crónica, infertilidad y muerte, con graves consecuencias médicas, sociales, económicas y psicológicas, para millones de mujeres y hombres. (3)

El impacto de estas infecciones es magnificado por su potencial para facilitar la propagación de la infección por el VIH. Las ITS son un problema de salud pública a nivel mundial, los países en vías de desarrollo son los que se ven más afectados, ya que 85% de su población es sexualmente activa, por lo que aumenta el riesgo de contraer estas infecciones. Las ITS representan un grave problema de salud sexual y reproductiva, no sólo al interior de los grupos de población con prácticas de riesgo, sino también en aquellas personas de la población general que llegan a exponerse al contagio inadvertido con parejas ya infectadas pertenecientes a grupos con prácticas de riesgo para adquirir y transmitir estas infecciones, a través de contactos sexuales sin protección. (4)

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la EPI es uno de los principales motivos de demanda de atención médica en la población de mujeres con vida sexual activa en los diferentes niveles de atención, así como en los servicios de urgencias, por esta razón se busca realizar un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz para disminuir la prevalencia de la enfermedad y sus complicaciones a mediano y largo plazo.(3)

Diagnóstico y guías clínicas

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y se complementa con ciertos exámenes de laboratorio y otros estudios más especializados, no es fácil, el dolor pélvico es el síntoma cardinal en mujeres con EPI, sin embargo la característica del dolor puede ser muy sutil. La aparición de dolor que empeora durante el coito o con movimientos bruscos puede ser el único síntoma de presentación; el dolor pélvico es usualmente bilateral y en raras ocasiones más de dos semanas de duración. La presencia de leucorrea, uretritis y fiebre pueden ser signos asociados pero no tan específicos para el diagnóstico. (1)

Para realizar el diagnostico se toman en cuenta los criterios de Sweet: mayores y menores, se debe de tener todos los criterios mayores y al menos uno menor para decir que una paciente fue diagnosticada con EPI (5)

| CRITERIOS MAYORES | CRITERIOS MENORES |
|---|--|
| 1. Historia o presencia de dolor en hipogastrio o hemiabdomen inferior, generalmente a la palpación 2. Dolor a la movilización cervical 3. Dolor a la palpación de anexos durante la exploración física | 1. Temperatura de 38°C o mas 2. Material purulento identificado por culdocentesis o Laparoscopia. 3. Leucocitosis mayor de 10500/mm3 4. Masa al examen físico o por ultrasonido 5. Cultivo de exudado intracervical positivo ya sea por diplococos, N. gonorrhoeae u otra bacteria 6. VSG elevada |

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en Mujeres Mayores de 14 años con Vida Sexual Activa, México: Secretaria de Salud; 2009

La CDC muestra las guías para el diagnóstico definitivo en pacientes con EPI sintomática. Uno o más de los siguientes:

- Evidencia histológica de endometritis por medio de una biopsia
- Estudios de imagen que revelen engrosamiento de los oviductos con o sin líquido libre pélvico o complejo tuboovárico
- Anormalidades laparoscópicas compatibles con EPI (eritema de trompas, edema, adherencias, exudado purulento) (1)

Clasificación:

La EPI se puede clasificar según las características clínicas en 3 diferentes grados:

- Grado I: cuando la enfermedad no es complicada, sin masas ni signos de irritación del peritoneo
- Grado II: enfermedad complicada (ya sea masa o abscesos que involucran ovarios y/o trompas uterinas) y tienen agregado signos de irritación peritoneal.
- Grado III: se encuentra diseminada a estructuras fuera de la pelvis y con respuesta sistémica. (5)

Diagnósticos diferenciales

Gastrointestinal: apendicitis, colecistitis, constipación, gastroenteritis

Renal: cistitis, pielonefritis, nefrolitiasis, uretritis

Ginecoobstétrico: dismenorrea, embarazo ectópico, complicaciones del embarazo, torsión ovárica, tumor ovárico. (1)

Desafortunadamente, el diagnóstico clínico de la EPI es impreciso, solo cerca del 75% de las mujeres que han recibido un diagnóstico clínico de EPI en base a síntomas de dolor pélvico e inflamación del tracto genital inferior tienen confirmación laparoscópica de salpingitis; Aunque la laparoscopia ha sido considerada el estándar de oro para el diagnóstico de la EPI; ya que puede identificar el edema, eritema y exudado purulento, dentro de los cuales se puede realizar biopsia y pruebas microbiológicas que confirmen las sospechas y den el diagnóstico definitivo, tiene alta variabilidad interobservador y podrá no detectar la

endometritis o la inflamación tubaria temprana. Además es un procedimiento quirúrgico invasivo que no está fácilmente disponible en muchos lugares y que no se realiza de forma rutinaria, especialmente en mujeres con síntomas leves a moderados. (5)

Las imágenes por ecografía y resonancia magnética (RM) que revelen trompas engrosadas, llenas de fluido son altamente específicas para salpingitis. Sin embargo la sensibilidad de la ecografía es solo justa, y aunque la RM tiene alta sensibilidad es cara y no suele estar fácilmente disponible en ambientes de bajos recursos.

Los estudios Doppler que muestren aumento del flujo sanguíneo en las trompas de Falopio son altamente sugestivos de infección. Los estudios por imágenes también pueden ser útiles para elaborar alternativas diagnósticas tales como tumoraciones ováricas, endometriosis, embarazo ectópico o apendicitis aguda; estas condiciones se pueden encontrar en el 10 a 25% de las mujeres con sospecha de EPI. (5)

Pruebas de Diagnóstico

El Sistema Nacional de Salud necesita realizar mejoras en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPI. Una de las necesidades más importantes de investigación con respecto a la EPI y a la atención clínica de las mujeres con la enfermedades el desarrollo de una prueba exacta no invasiva o mínimamente

invasiva para confirmar la infección de las trompas de Falopio o los cambios inflamatorios que predicen la enfermedad del tracto reproductivo a largo plazo.

Los biomarcadores de la respuesta inmune a *C. trachomatis* puede predecir la infertilidad por factor tubario debido a enfermedad subclínica. Sin embargo, se necesitan biomarcadores adicionales. (4)

Los niveles de Ca 125 en suero se correlacionan con el diagnóstico de EPI aguda y se pueden utilizar para realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. El marcador tumoral CA 125 al parecer se encuentra elevado en todos los casos de enfermedad pélvica inflamatoria, este se encuentra normalmente en el epitelio de las trompas de Falopio, por tal motivo es posible que pueda funcionar como marcador de salpingitis. (6)

El diagnóstico de EPI continúa siendo un dilema para los ginecólogos ya que los criterios clínicos por si solos no tienen relación con el grado de severidad; además las secuelas de esta enfermedad como la infertilidad, embarazo ectópico, abscesos pélvicos y disfunción sexual afectan importantemente la calidad de vida de las pacientes, por lo tanto, es imperativo hacer un diagnóstico preciso y tener un tratamiento adecuado.

Sería benéfico tener un marcador sanguíneo de salpingitis y así tener un diagnóstico y tratamiento adecuado en este tipo de enfermedad.

Justificación

Debido a que el diagnóstico clínico en la enfermedad pélvica inflamatoria no es un diagnóstico preciso, es necesario tener más elementos con que se pueda determinar dicha patología, por lo que se ha puesto en estudio el beneficio que la glicoproteína CA 125 pudiera ofrecer como un marcador sanguíneo, para así tener un diagnóstico oportuno y establecer el tratamiento adecuado en este tipo de enfermedad.

CAPITULO III

Hipótesis

A) Hipótesis de trabajo:

En pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria severa los niveles séricos del antígeno CA 125 se encuentran más elevados que en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria leve

B) Hipótesis nula:

En pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria severa los niveles séricos del antígeno CA 125 no se encuentran más elevados que en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria leve

CAPITULO IV

Objetivos

1.- Objetivo general:

Evaluar si la determinación sérica del antígeno CA 125 en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria tiene alguna utilidad como factor pronóstico de severidad

2.- Objetivo (s) particular (es):

- Evaluar los niveles séricos del antígeno CA 125 en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica
- Evaluar la reducción de los niveles séricos del antígeno CA 125 cuando se haya resuelto el cuadro.
- Buscar alguna asociación entre antígeno CA 125 y el grado de severidad de la enfermedad pélvica inflamatoria.
- Determinar si existe un punto de corte que nos pueda ser de utilidad para detectar a las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria severa.

CAPITULO V

Materiales y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, en el cual se reclutaron todas las pacientes diagnosticadas con EPI en la consulta de urgencias del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el período comprendido de Marzo 2013 a diciembre 2016. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad pélvica inflamatoria leve o severa por clínica, que firmaron el consentimiento informado y sin tumoraciones quísticas dependientes de ovarios. Se excluyeron pacientes que se encuentren embarazadas y se eliminaron pacientes que no cumplieron con el seguimiento.

Previo consentimiento informado, y avalado mediante el comité de investigación con el registro de G113-007, se les hizo una historia clínica completa y exploración física, se solicitaron biometría hemática completa, prueba de embarazo sérico, ultrasonido pélvico y determinación sérica del antígeno CA 125.

La evolución de las pacientes fue seguida en el transcurso de dos semanas. Se les citó para determinar si las pacientes resolvieron su cuadro clínico, si fueron internadas, el tipo de tratamiento que recibieron y el tiempo que tardaron en recuperarse además de realizar una nueva toma de CA 125 y evaluar su nivel respecto al inicial.

Métodos de evaluación:

Sobre la determinación sérica de antígeno CA 125 se tomó como valor de referencia < 7.5 U/ml como negativo para infección y las cifras por encima de éste como infección activa, además de fiebre (grados centígrados), dolor pélvico y sensación de mejoría clínica. El dolor se determinó en el momento de ingreso por la escala visual análoga del dolor. Se realizó un cuestionario para determinar la presencia y evolución de leucorrea, si hubo necesidad de ingreso hospitalario y manejo quirúrgico.

Cálculo del tamaño de muestra:

Número de sujetos por incluir y fundamento del cálculo:

Fórmula para estimar la proporción:

$$n = \frac{(z)^2 \times p \times q}{d}$$

(d)

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.05 \times 0.987}{(0.02)^2}$$

$$N = 48.363$$

Por lo tanto, el total de pacientes a incluir: 48. Pacientes

Variables

Nombre de la variable: nivel de CA 125 (Determinación sérica de antígeno CA 125)

Tipo de variable: independiente

Unidad de medición: U/ml

Modo de medición: quimioluminiscencia

Nombre de la variable: biometría hemática (nivel de leucocitos normal: 4.50-11.00)

Tipo de variable: independiente

Unidad de medición: K/uL

Modo de medición: recuento de células automatizado y diferencial

Nombre de la variable: prueba inmunológica de embarazo sérica

Tipo de variable: independiente

Unidad de medición: cualitativo: positivo o negativo

Modo de medición: ELISA

Nombre de la variable: edad

Tipo de variable: independiente

Unidad de medición: años

Modo de medición: verificar fecha de nacimiento de la paciente

Nombre de la variable: peso

Tipo de variable: independiente

Unidad de medición: kilogramos

Modo de medición: báscula

Nombre de la variable: temperatura corporal

Tipo de variable: dependiente

Unidad de medición: grados centígrados

Modo de medición: termómetro

Nombre de la variable: dolor (pélvico y de movilización cervical)

Tipo de variable: dependiente

Unidad de medición: 1-10 de intensidad

Modo de medición: escala visual análoga del dolor

Nombre de la variable: mejoría clínica

Tipo de variable: dependiente

Unidad de medición: pregunta/respuesta

Modo de medición: mediante un cuestionario hecho a la paciente sobre la disminución o agravamiento de sus síntomas iniciales

Análisis estadístico

Para este estudio se realizaron pruebas de tendencia central para determinar frecuencia y medias de las variables, tablas cruzadas para relacionar variables no paramétricas, así como también la prueba T – Student, Kolmogorov-Smirnov y de chi cuadrada de bondad de ajuste para las variables paramétricas, todo tomando una significancia del 95%. También se realizó una curva de ROC para prueba diagnóstica con el antígeno CA 125.

CAPITULO VI

Resultados

Se incluyeron 80 mujeres con un promedio de edad de 33 años (IC 29.79 - 36.82) en el estudio, el nivel sérico de CA 125 inicial fue de 49.58 (IC 25.61 – 73.55) y un CA 125 final de 10.92 (IC 9.55 – 12.28). En cuanto a la fiebre, solamente el 35.4% (28) presentó algún cuadro febril, mientras que el resto no tuvo 64.6% (51). Referente al dolor, al movimiento del cuello uterino 81.0% (78) de las pacientes lo refirió como positivo. (Tabla 1)

Tabla 1. Síntomas

| Síntoma | No | % | Sí | % |
|---------------------|----|-------|----|-------|
| Fiebre | 51 | 64.6% | 28 | 35.4% |
| Dolor pélvico | 5 | 6.3% | 73 | 92.4% |
| Leucorrea | 10 | 12.7% | 68 | 86.1% |
| Dolor al Movimiento | 14 | 17.7% | 64 | 81% |

En cuanto al dolor pélvico el 92.4% (73) lo presentó, solamente 5 pacientes no lo presentaron. Referente al ultrasonido, de los demás encontramos que el 57% (45) presentaron un ultrasonido normal mientras que el 35.4% (28) tuvieron un ultrasonido con alguna colección.

En cuanto a la clasificación la EPI encontramos que 41.8% (36) corresponde a grado I, mientras que el grado II la presentó un 24.1%(19) y grado III 34.2% (25). (Tabla 2)

Tabla 2. Categorías

| Categoría | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|-------------------|-------------------|
| Leve | 36 | 41.8 |
| Severa | 19 | 24.1 |
| Compleja | 25 | 34.2 |

De lo laboratorios recabados podemos encontrar que existe diferencias en cada uno de los grupos de clasificación como lo podemos ver a continuación (Tabla 3)

Tabla 3. Laboratorios

| Categoría | Edad | Leucocitos | CA 125 (1) | CA 125 (2) |
|------------------|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Leve | 30.63 | 8.89 | 19.25 | 10.15 |
| Severa | 29.52 | 15.33 | 68.42 | 14.08 |
| Compleja | 40.51 | 18.40 | 59.12 | 11.98 |

De los pacientes que tuvieron un grado I encontramos que la edad media fue de 30 años, con una media de leucocitos de 8.89×10^9 /L, un CA 125 inicial de 19.25 U/ml y un CA 125 final de 10.15 U/ml.

En cuanto a la clínica encontramos que sólo una paciente (3.0%) tuvo fiebre. 30 (90.9%) pacientes tuvieron dolor pélvico y 30 (90.9%) presentaron leucorrea. En cuanto al dolor al movimiento del cuello uterino encontramos que 26 (78.8%) de los casos presentaron dolor, de las cuales 29 87.9%.registraron un ultrasonido normal

De los pacientes que fueron clasificados como EPI grado II encontramos que fueron 19 pacientes, de los cuales tuvieron una media de edad de 19 años con una media de leucocitos de 15.33, una media de CA 125 inicial de 68.43 y un CA 125 final de 14.08. En cuanto a la presentación clínica encontramos que

solamente 11 pacientes 57.9% tuvieron fiebre, mientras que en cuanto a dolor pélvico presentaron el 94.7% de los pacientes (18) así como también de igual número la leucorrea. En cuanto al dolor del movimiento del cuello uterino encontramos que la mayoría de los pacientes lo presentó con un 78.9% (15) mientras que 4 pacientes no lo tuvieron 21.1%.

En cuanto al ultrasonido que se realizaron encontramos que los pacientes que la mayoría tuvieron una categoría normal 78.9% (16) mientras que 15.8% (3) tuvieron alguna alteración

De los pacientes que presentaron el grado III encontramos que las medias de edad son de 40 años, con leucocitos de 18.40, con una media de CA 125 inicial de 59.12 y un CA 125 final 11.98. En cuanto a la presentación clínica encontramos que de los pacientes que tuvieron fiebre fue de 59.3% (15) mientras que un 40.7% (10) no la tuvo. En cuanto al dolor pélvico se presentó en un 96.2% de la población (24) mientras que solamente un paciente 3.7% no lo presentó. En cuanto a la leucorrea encontramos que 20 pacientes (74.1%) sí la presentaron, mientras que el dolor al movimiento del cuello uterino la tuvieron 23 pacientes (85.2%). En cuanto al ultrasonido encontramos que en éste grupo de pacientes todas presentaron alguna colección.

Para poder correlacionar el CA 125 se tuvieron que reagrupar el grupo I y II en un solo grupo quedando de la siguiente manera en cuanto a la edad fue de 36 años, mientras que los leucocitos fueron de 17.17 y el CA 125 inicial fue de 63.13 y el final fue 12.66.

Se realizó la prueba de ajuste de bondad de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución del antígeno CA 125 inicial, encontrando que las frecuencias observadas y las teóricas calculadas no difieren significativamente. Por lo tanto, las observaciones tienen una distribución normal.

Para establecer un posible punto de corte, del antígeno CA 125, se prefirió usar los percentiles 25, 50 y 75 de la distribución para poder determinar si es posible un punto en dónde se pueda clasificar la enfermedad inflamatoria pélvica. dichos puntos de corte corresponderían a los niveles de 14, 21, 40.

Desde el punto de corte, con un nivel de antígeno de CA 125 de 14 encontramos que el 43.8% (14) presentaron un cuadro leve con un antígeno menos de 14, mientras que los que presentaron un cuadro severo fue el 15.9% (7); de los pacientes que tuvieron un antígeno mayor de 14, con un cuadro leve corresponde a 56.3% (18) y con un cuadro severo-complejo fue del 84.1% (37). Se realizó la prueba de chi cuadrada de bondad de ajuste dando una significancia de 0.007 (Tabla 4)

Tabla 4. Tabla cruzada @ 14 CA125

| | | leve y severo, complejo | | Total |
|------|------|-------------------------|-------------------|-------|
| | | leve | severo y complejo | |
| <14 | Freq | 14 | 7 | 21 |
| | % | 43.8% | 15.9% | 27.6% |
| >14 | Freq | 18 | 37 | 55 |
| | % | 56.3% | 84.1% | 72.4% |
| Freq | | 32 | 44 | 76 |

| | | | |
|---|--------|--------|--------|
| % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
|---|--------|--------|--------|

Con el punto de corte, de 21 encontramos que el 71.9% (23) presentaron un cuadro leve con un antígeno menor de 21, mientras que el 34.1% (15) presentaron un cuadro severo-complejo. De los pacientes que tuvieron un antígeno superior a 21 con un cuadro leve fue solamente del 28.1% (9) mientras que mientras que con el cuadro severo-complejo fue 65.9% (29). (Tabla 5) Se les realizó la prueba de chi cuadrada para bondad de ajuste encontrando una significancia de 0.001

EL FORMATO DE LAS PRIMERAS 4 TABLAS ES CON EL TÍTULO X FUERA, ASÍ QUE EL RESTO DE LAS TABLAS DEBERÁN TENER EL MISMO FORMATO

| Tabla 5. Tabla cruzada @ 21 CA125 | | | | |
|--|------|-------------------------|-------------------|-------|
| | | leve y severo, complejo | | Total |
| | | leve | severo y complejo | |
| <21 | Freq | 23 | 15 | 38 |
| | % | 71.9% | 34.1% | 50.0% |
| >21 | Freq | 9 | 29 | 38 |
| | % | 28.1% | 65.9% | 50.0% |
| Total | | 32 | 44 | 76 |

Con el punto de corte de 40, encontramos que el 90.6% (29) se encontraba en categoría leve, mientras que severo-complejo fue 65.9% (29), ambos con un antígeno menor de 40, mayor de 40 arrojo el resultado de 9.4% (3) para leve y

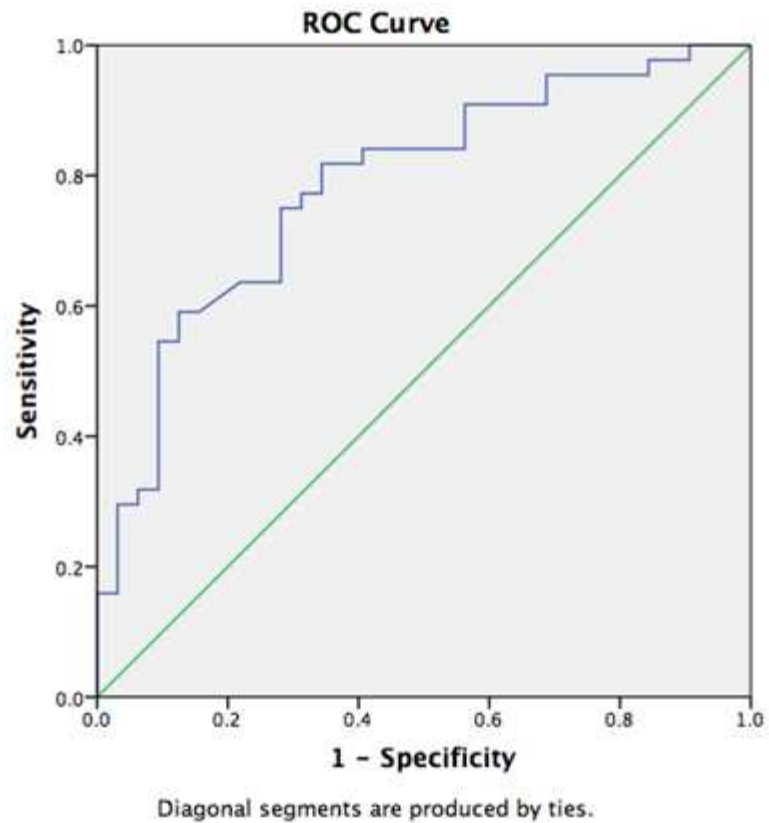
34.1% para severo-complejo. Con una prueba de chi cuadra de bondad de ajuste arrojando una significancia de 0.12. (Tabla 6)

EL FORMATO DE LAS PRIMERAS 4 TABLAS ES CON EL TÍTULO X FUERA, ASÍ QUE EL RESTO DE LAS TABLAS DEBERÁN TENER EL MISMO FORMATO

| Tabla 6. Tabla cruzada @ 40 CA125 | | | | |
|--|---|-------------------------|-------------------|--------|
| | | leve y severo, complejo | | Total |
| | | leve | severo y complejo | |
| <40 Freq | | 29 | 29 | 58 |
| | % | 90.6% | 65.9% | 76.3% |
| >40 Freq | | 3 | 15 | 18 |
| | % | 9.4% | 34.1% | 23.7% |
| Total | | 32 | 44 | 76 |
| % | | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Debido a estos resultados se realizó una curva ROC para representar gráficamente la sensibilidad y especificidad del sistema de clasificación binario de la clasificación conforme a la cantidad de antígeno CA 125, para una prueba diagnóstica. Se encontró que el punto mayor para el área bajo la curva pertenecía a 0.786 (IC 0.682- 0.889), lo cual nos arroja una sensibilidad y especificidad de 0.773 y 0.344 respectivamente. (Imagen 1).

Imagen 1



En cuanto a la etiología de la enfermedad encontramos en los cultivos de DIU:

EPI grado I

- Enterobacter Cloacae
- Candida Albicans

EPI grado II

- E. coli
- Corynebacterium
- Gardnerella Vaginalis

EPI grado III

DIU:

- Staphylococcus coagulans negativo
- E. coli

Colecciones intraabdominales:

- Enterococcus Faecalis
- Klebsiella Pneumoniae
- Morganella Morgani
- Streptococcus constellatus y agalactiae
- Candida Albicans

CAPITULO VII

Discusión

Con los resultados obtenidos podemos decir que sí existe una reducción del antígeno CA 125 mientras se va resolviendo el cuadro, ya que ésta se redujo en promedio (en los tres grupos de clasificación) de 49.58 a 10.92 lo cual se redujo al 22% de su valor inicial.

En cuanto al grado de severidad encontramos que los pacientes que tuvieron cuadro severo eran menores que las que tuvieron leve o complejas, ya que eran de 19 años en comparación de 30 y 40 respectivamente. Lo cual nos lleva a pensar sobre los factores de riesgo de los cuales están expuestas.

En cuanto a la cantidad de antígeno que generan las pacientes clasificado por severidad encontramos que los pacientes que padecen un cuadro leve generan por lo general menos antígenos que los severos o los complejos, haciendo entender que la tendencia es que la categoría leve genera menos antígenos que la severa y esta a su vez genera menos que la compleja. Esto se contrasta con lo mencionado por Gaitan y cols. El cual mencionan que por una infección tuberculosa peritoneal el antígeno CA 125 puede aumentar hasta 9 veces del valor normal, (11) siendo muy correlacionado inclusive por lo establecido por Gomez-aldana el cual establece que puede aumentar en promedio a 125 U/ml inclusive llegado a casos de hasta 739 U/ml. (12) Tendiendo en cuenta que la infección peritoneal tuberculosa es un estado crónico de inflamación podemos observar que son valores muy superiores a los que encontramos por parte de una infección

pélvica inflamatoria en cualquiera de su tipo. Pero también no debemos olvidar que sin embargo los niveles capturados se acercan más a los encontrados una endometriosis, como lo postula Martin Hirsch y cols. En su cohorte se encuentra que la media de CA 125 en las pacientes que fueron diagnosticadas con endometriosis fue de 54.7 ± 71.6 U/ml mientras que las pacientes normales fue de 16.2 ± 8.0 U/ml. (13)

En nuestro estudio realizado hay tomar muy en cuenta que los antígenos que quedaron al final el tratamiento ya que éste se haya resuelto no presenta patrón alguno, debido que no se observó alguna tendencia con respecto a su grado de severidad. También podemos establecer que en el estudio no se cumple con lo propuesto por Livengood y Chacko, de considerarse como negativo cuando se logre cifras inferiores < 7.5 U/ml de antígeno CA 125, ya que ningún paciente en éste estudio pudo conseguir esas cifras durante su estado en resolución, Pero si se pudieron conseguir las cifras de normalidad que son consideradas menor a 35 U/ml que son postuladas por parte de Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, (14) con lo cual si podemos decir que los pacientes sí pudieron llegar a un rango de normalidad. Esta punto de corte para la normalidad fue corroborada tanto por Hirsch y cols así como también por el investigador chileno Marcelo Bianchi, en el cual, menciona que los pacientes que padecieron endometriosis en su estudio fue de 32.1 U/ml ($p=0.05$) (15) Mientras que Hirsch encuentra como resultado que las pacientes con un Ca 125 ≤ 30 U/ml tenían un 96% de especificidad (95% CI 81.7–99.9%) y un 57% de sensibilidad (95% CI 37.4–74.5%) lo cual aunado con la presencia histológica aumenta considerablemente su

valores de sensibilidad y especificidad, siendo recomendable el uso del antígeno como un abordaje diagnóstico (13)

Para poder correlacionar la cantidad de CA 125 con los grupos de severidad, para poder hacer las pruebas pertinentes se reagruparon en dos grupos en leves y en severo-complejos. Este arreglo de grupos no tiene impacto estadístico, y éste se sustenta en la prueba de la prueba de ajuste de bondad de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución del antígeno encontrando que las frecuencias observadas y las teóricas calculadas no difieren significativamente. Por lo tanto, las observaciones tienen una distribución normal.

Debido a esta distribución normal de la variable se intentó buscar un punto de corte para poder así dar una proporción de estimación sobre el pronóstico de grado de severidad usando solamente la cantidad de antígeno de CA 125. Lo cual se optó por usar los cuartiles, quedando para probar las medidas de 14, 21 y 40 U/ml.

Lo que se pudo encontrar fue el punto de corte de 21, fue el más idóneo para encontrar pacientes con cuadro leve (ya que un 71.9% pertenecían a ese rango con un antígeno menor a 21, mientras que 65.9% pertenencia a un rango severo con un antígeno mayor a 21). A diferencia del rango de 40, que en el cual el valor se incrementaba hasta 90.6% para leve (rango menor de 40) pero se reducía a 34.1% para severo (rango mayor a 40)

Para poner a prueba esto, se optó por realizar una curva de ROC, la cual demostró que el punto mayor del área bajo la curva fue de 0.786, lo cual corresponde en la

distribución de la gráfica con una sensibilidad de 0.773 y una especificidad de 0.344 lo cual la podemos catalogar como una prueba regular debido a que a pesar de ser bueno para detectar pacientes enfermos (sensibilidad), no es bueno distinguiendo los sanos 0.344 (especificidad).

Esto nos deja en claro que es necesario seguir estudiando éste fenómeno para poder sacar más conclusiones y en un futuro tener las herramientas suficientes para poderla considerar como una herramienta para abordaje diagnóstico.

CAPITULO VIII

Conclusión

Con esto podemos concluir que los pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria severa los niveles séricos del antígeno CA 125 se encuentran más elevados que en las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria leve, siendo por lo general tres veces superior. Lo cual nos abre la brecha de poder considerar al antígeno como una herramienta para marcador de severidad en las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica.

CAPITULO IX

Bibliografía

- 1.- Livengood C. H., Chacko M. Clinical feature and diagnosis of pelvic inflammatory disease. Uptodate 2012
- 2.- Guerriero S., Ajossa S., Lai M. P., Mais V., Pauletti A. M., Melis G. B. Transvaginal Ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hidrosalpinx. Human Reproduction 2000; 15: 1568-1572
- 3.- Zeillemaker A. M., Verbrugh H. A., Hoynck Van Papendrecht A. A., Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. J Clin Pathol 1994; 47: 263-265
- 4.- Guia de practica clinica; diagnostico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica em mujeres mayores de 14 años com vida sexual activa 2007-2012
- 5.- Halila H., Stenman U., Seppälä M., Ovarian Cancer Antigen CA 125 Levels in Pelvic Inflammatory Disease and Pregnancy. Cancer 1986; 57: 1327-1329
- 6.- Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. Biología Celular e Histología Médica, México, UNAM, 2012
- 7.- Valdes S., Essier J., Saavedra D., Bardales J., Enfermedad Pelviana Inflamatoria en Adolescentes. Clin Invest Gin Obst 2006; 33 (4): 177-9
- 8.- Risser J., Risser W., Risser A., Epidemiology of Infections in women. Infect Dis Clin N Am 2008; 22: 289-293
- 9.- Paritosh K., Stevens-Simons C., Sapro A., Coupey S. M., Trends in Illness

Severity and Length of Stay in Inner-city Adolescents Hospitalized for Pelvic Inflammatory Disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21: 289-293

10.- Trent M., Shang-en Chung, Burke M., Walker A., Ellen J. M., Results of Randomized Controlled Trial of a Brief Behavioral Intervention for Pelvic Inflammatory Disease in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 96-101

11.- Gaitán, C., et al. "Tuberculosis Peritoneal: Caso clínico." *REVISTA del* (2010):27

12.- Andrés José Gómez-Aldana. "Tuberculosis peritoneal con niveles elevados de CA 125." *Rev. Fac. Med* 61.3 (2013): 311-314.

13.- Hirsch, Martin, et al. "Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 210 (2017): 102-107

14.- NIH. Comprehensive Cancer Institute - National Cancer Institute [en línea]: 25 Mar. 2017 <<http://www.nci.nih.gov/>> [Consulta: 25 Mar. 2017]

15.- Bianchi, Marcelo, et al. "Correlación entre valores del marcador Ca-125 con la presencia y severidad de endometriosis pelviana." *Revista médica de Chile* 131.4 (2003): 367-372.

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Angélica Nallely Vázquez Hernández

Candidato para el grado de

Médico especialista en Ginecología y obstetricia

Tesis: UTILIDAD DEL ANTIGENO CA125 COMO FACTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en México D.F. el 16 de marzo de 1989, hija de Verónica Hernández González y Jorge Antonio Vázquez Moreno

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2012